

경막외 마취를 받은 제왕절개 환자의 통증관리시 Ketamine의 경막외강내 투여시기에 따른 진통효과

성균관대학교 의과대학 마취과학고실, *연세대학교 의과대학 마취과학고실

홍 정 연 · 이 윤 우*

- Abstract -

The Effects of Preoperative or Postperitoneal Closure Epidural Ketamine on Epidural Anesthesia and Analgesia for Obstetric Patients

Jeong-Yeon Hong, M.D., and Yeun Woo Lee, M.D.*

Department of Anesthesiology, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul,

*Department of Anesthesiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: The NMDA receptor mediates wind-up and long-term potentiation in the responses of cells to prolonged stimuli; thus we postulated that the induction and maintenance of sensitization would be affected by the timing of epidural ketamine administration under epidural anesthesia.

Methods: Sixty patients undergoing elective cesarian section were randomly and equally assigned to one of three groups. 20 ml of 2% lidocaine and 2 mg morphine with epinephrine was injected to all patients epidurally through an indwelling catheter inserted at the L₂₋₃ interspace. Before surgical incision, the patients in group 1 were given 3 ml saline, while the patients in group 2 were given 30 mg ketamine. In group 3, patients were injected with 30 mg ketamine after peritoneal closure. An additional 2 mg morphine was injected into all patients 24 h after surgery. The analgesic effects were assessed and side effects were also evaluated.

Results: VAS of group 3 at 3-24 h was lower than in the group 1, and at 6-24 h it was lower than in the group 2. The number of patients using additional analgesics in group 3 was lower than in the other groups. The incidence of nausea and vomiting was higher in the group 1 than in the other groups, but dizziness was higher in the groups 2 and 3 than in the control group.

Conclusions: Preoperative administration of epidural ketamine is less effective in reducing postoperative pain than when given after peritoneal closure, especially under epidural anesthesia with local anesthetics. (Korean J Anesthesiol 1999; 37: 276~281)

Key Words: Analgesics: ketamine; morphine. Pain: postoperative.

서 론

아편양제제를 이용한 술후 제통법은 최근 보편화

되어 있는데, opioid의 경막외 투여는 감각, 운동, 교감신경 차단이 없고 전신적으로 투여하는 것보다 적은 양으로 효과적인 제통이 가능하여 부작용을 줄일 수 있는 장점이 있다.^{1,2)} 그러나 구역, 구토, 소양증, 요저류 및 지연성 호흡부전과 같은 심각한 부작용이 큰 문제점으로 남아 있다.^{3,4)} 그러므로 단일 약제의 단독 투여보다 다른 약물을 적절히 병용하여 부작용을 줄이고 제통효과를 향상시키는 방법이 고안되고

논문접수일 : 1999년 4월 14일

책임저자 : 홍정연, 서울시 중구 목정동 1-19

삼성제일병원 마취과, 우편번호: 100-380

Tel: 2000-7626, Fax: 2000-7784

E-mail: Jenyhong@samsung.co.kr

있다.

Ketamine은 비경쟁적 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체 길항제로 반복 지속되는 C-섬유를 통한 척수 후각 신경원의 wind-up 현상과 장기간에 걸친 증폭 작용을 감소시킨다.⁵⁾ 그밖에 국소마취 효과⁶⁾ 및 opioid 수용체와⁷⁾ 콜린성, 아드레날린성, 세로토닌성 신경전달에⁸⁾ 관여한다고 보고되고 있으나 정확한 역할과 기전은 밝혀져 있지 않다. Ketamine의 경막외 투여에 의한 제통효과에 대해서는 상반된 의견들이 다양하게 제시되고 있다. Islas 등⁹⁾ 및 Naguib 등은¹⁰⁾ 각각 4 mg, 30 mg의 ketamine을 경막외강으로 투여하여 상복부 수술후 안전하고 적절한 제통효과가 있음을 보고하였다. 그러나 Kawana 등은¹¹⁾ 4-8 mg의 경막외 ketamine이 부인과 수술후 불충분한 제통효과를 나타내며 3 mg의 morphine보다 덜 효과적이라고 하였다. Brock-Utne 등도¹²⁾ ketamine 50 mg의 고용량에서도 충분한 제통효과를 얻지 못하였다고 보고하였고 이현정 등과¹³⁾ Ravat 등은¹⁴⁾ 경막외강으로 ketamine을 지속주입하였을 때 fentanyl 또는 morphine 보다 제통효과가 떨어짐을 관찰하였다.

본 연구자는 경막외마취로 제왕절개술을 시행받는 건강한 환자에서 술전 및 복막 봉합 후에 경막외로 일회 투여한 ketamine 30 mg이 경막외 morphine에 의한 술후 제통효과에 영향을 미치는지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

60명의 선택적 제왕절개술이 예정된 미국마취과학회 신체분류상 1, 2등급에 해당하는 환자를 대상으로 하였다. 임신중독증, 임신성 고혈압, 임신성 당뇨병으로 치료를 받는 환자 및 경막외 카테터 거치의 일반적 금기에 해당하는 환자는 연구대상에서 제외하였다. 모든 환자는 술전에 본 연구에 대한 설명을 하고 동의를 얻은 후 실시하였다. 환자가 수술실에 도착하면 좌측와위 상태에서 L3-4 척추간 사이에 17 gauge Tuohy 바늘을 이용하여 저항소실법으로 경막외강을 확인하고 20gauge 카테터를 경막외강내 두부쪽으로 5 cm 진입시켰다. 제1군은 대조군으로 2% lidocaine 20 ml에 morphine 2 mg과 생리식염수 3 ml, 그리고 epinephrine (1 : 200,000)을 함께 술전에 카테터를 통해 천천히 투여하였다. 제2군은 1군과

동일하게 마취하되 ketamine 30 mg (1%, 3 ml)을 생리식염수 대신 술전에 투여하였다. 제3군은 1군과 동일하게 마취하되 ketamine 30 mg을 복막을 닫기 시작할 때 투여하였다. 경막외마취동안 흡입마취제는 사용하지 않았으며 환자가 신생아를 보고 확인한 후에 midazolam 3 mg을 정주하여 진정과 수면을 유도하였다. 이때 100% 산소를 마스크로 투여하여 저산소혈증을 예방하였다. 술후 24시간에 morphine 2 mg을 8 ml에 희석하여 투여한 후 카테터를 제거하였다. 통증정도는 VAS (Visual analogue score, 0 = 무통, 10 = 가장 심한 통증)을 사용하여 각각 술 후 1, 3, 6, 9, 12, 24, 36, 그리고 48시간에 휴식시와 움직임 때 측정하였다. 또한 소양증, 구역 및 구토, 호흡억제 등의 마약성 진통제의 부작용 빈도와 환각, 환청 등의 ketamine의 항정신작용의 부작용 여부를 관찰하였다. 치료가 필요한 구역 및 구토는 metoclopramide 10 mg을, 소양증에는 phenylamine 25 mg을 정주하였고 추가진통제가 요구될 때에는 meperidine 25 mg을 근주하였다.

부작용과 추가진통제 사용 빈도는 환자 수와 치료 빈도로, 통증점수와 인위학적 자료의 측정치는 평균 ± 표준오차로 표시하였다. 통계는 인위학적 자료는 ANOVA로, 통증점수는 independent sample T-test, 부작용 및 추가진통제 사용 빈도는 chi-square test로 하여 P 값이 0.05 미만인 경우 통계적 의의가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

환자의 연령, 체중, 신장 및 수술시간은 Table 1과 같으며 각 군간에 유의한 차이가 없었다.

통증점수는 휴식시와 움직임 때 모두 술후 2일에 걸쳐 4점 이하의 비교적 만족할 만한 제통효과를 얻었다. 휴식시 통증점수는 1군과 2군간에는 차이가 없었으나 3군은 술후 3, 6, 12, 24시간에 1군에 비하여, 그리고 6, 12, 24시간에 2군에 비하여 낮은 통증점수를 나타내 더 나은 제통효과를 보였다(Table 2). 운동 또는 기침할 때의 통증점수는 1군과 2군간에는 역시 유의한 차이를 나타내지 않았다(Table 3). 그러나 3군은 술후 3, 6시간에 1군에 비하여 낮은 통증점수를 나타냈지만 2군과는 차이가 없었다. 추가진통제의 요구 빈도는 1군과 2군에 비해 3군에서 낮게

Table 1. Demographic Data

Group	Age (yrs)	Weight (kg)	Height (cm)	Op. Time (min)
1 (n = 20)	31.5 ± 3.5	67.9 ± 5.4	160.0 ± 3.1	73.5 ± 1.0
2 (n = 20)	30.5 ± 2.7	65.2 ± 6.9	158.7 ± 3.4	68.1 ± 2.1
3 (n = 20)	32.3 ± 4.8	67.9 ± 8.6	158.9 ± 3.7	68.9 ± 0.9

Values are mean ± SD. n: number of patients, op.time: operation time. Group 1: control, group 2: ketamine-preincision, group 3: ketamine-peritoneal closure.

Table 2. Visual Analogue Scores on Resting Status

Group \ Time (h)	1	3	6	9	12	24	36	48
1 (n = 20)	1.80 ± 0.6	3.30 ± 0.6	3.45 ± 0.5	3.35 ± 0.5	3.95 ± 0.6	3.16 ± 0.6	1.89 ± 0.4	1.37 ± 0.5
2 (n = 20)	1.40 ± 0.5	2.75 ± 0.4	3.20 ± 0.5	3.38 ± 0.4	4.00 ± 0.5	3.12 ± 0.5	2.13 ± 0.4	2.32 ± 0.6
3 (n = 20)	0.80 ± 0.3	1.85 ± 0.4*	1.85 ± 0.4*†	2.15 ± 0.5	1.90 ± 0.5*†	1.55 ± 0.4*†	1.95 ± 0.5	1.30 ± 0.3

Values are mean ± SEM. n: number of patients. Group 1: control, group 2: ketamine-preincision, group 3: ketamine-peritoneal closure. *: P < 0.05 compare with group 1, †: P < 0.05 compare with group 2.

Table 3. Visual Analogue Scores on Moving Status

Group \ Time (h)	1	3	6	9	12	24	36	48
1 (n = 20)	2.80 ± 0.7	5.65 ± 0.6	5.78 ± 0.5	5.30 ± 0.5	5.80 ± 0.6	5.00 ± 0.6	3.68 ± 0.5	4.21 ± 0.5
2 (n = 20)	2.00 ± 0.5	4.05 ± 0.6	4.55 ± 0.5	4.73 ± 0.5	5.29 ± 0.5	4.38 ± 0.5	3.87 ± 0.5	4.50 ± 0.6
3 (n = 20)	1.60 ± 0.5	3.55 ± 0.5*	3.60 ± 0.6*	4.10 ± 0.5	4.15 ± 0.7	3.50 ± 0.5	3.60 ± 0.6	3.50 ± 0.5

Values are mean ± SEM. n: number of patients. Group 1: control, group 2: ketamine-preincision, group 3: ketamine-peritoneal closure. *: P < 0.05 compare with group 1.

나타났다.

구역 및 구토는 1군은 8명, 2군은 4명, 3군은 2명으로 1군이 다른 두 군에 비하여 유의하게 많이 나타났고 치료를 요구한 환자도 6명으로 1군에서 유의하게 많았다(Table 4). 소양증은 3군에서 10명으로 다른 두 군에 비하여 빈도가 높았으나 치료가 필요한 예는 세 군에서 차이를 보이지 않았으며 술후 24시간 후에는 모두 증상이 소실되었다. 어지러움을 호소한 예는 ketamine을 투여한 2군과 3군이 1군보다 많았다. 그 외에 2군의 1명의 환자가 환각을 경험하였고 3군의 2명의 환자가 유쾌한 꿈을 꾸었다고 하였으나 군간에 유의성은 없었다. 한편 배뇨장애, 진정작용과 호흡억제 등의 부작용은 모든 군에서 발

Table 4. Side Effects and Additional Analgesics

Group	1	2	3
Nausea vomiting	8 (6)	3 (1)*	2 (1)*
Pruritus	5 (2)	5 (0)	10 (2)*
Headache	0	1	1
Dizziness	0	5*	4*
Dream	0	1	0
Hallucination	0	0	2
Additional analgesics	6 (10)	8 (10)	3 (5)*†

Values are number of patients (frequency of treatment). Group 1: control, group 2: ketamine-preincision, group 3: ketamine-peritoneal closure. *: P < 0.05 compare to group 1, †: P < 0.05 compare to group 2.

생하지 않았다.

만족도는 1군에서는 16명이, 2군은 15명이 그리고 3군은 17명이 매우 만족한다고 답하였고 각각 3명, 2명, 3명이 그저 그렇다고 답하였으며 불만족하다고 대답한 예는 없었다. 각군간에 차이는 없어 세 군 모두 만족한 제통 효과를 얻었다.

고 찰

수술에 의한 조직손상과 같이 침해성 자극의 정도가 관문조절로 억제되는 상태를 넘어선 경우 병적 통증을 야기시킬 수 있는데, 말초감작과 중추감작에 의해 통증 전달과정이 병적으로 변형되기 때문이다. 손상받은 조직 주위의 말초수용기의 감작과 염증반응에 의한 부산물로 계속적인 자극이 통증의 악순환을 일으켜 통증역치가 감소하여 자극에 대한 통증반응이 증강되고 지속되는 것이 말초감작이고 wide dynamic neuron에서 wind-up 현상과 같은 여러 형태의 병태생리적 변화에 의해 중추신경계의 변화가 발생하는 것이 중추감작이다.¹⁵⁾ 중추감작의 핵심은 후각내 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체이며¹⁶⁾ NMDA 수용체 억제제를 자극전에 투여하여 wind-up 현상을 차단시키거나,^{17,18)} 자극후에도 일단 형성된 감작을 감소시킬 수가 있다.⁹⁾ 최근까지 약제의 용량, 투여경로, 마취방법, 이중맹검법의 유무 등에 따라 다양하고 상반된 결과들이 보고되었다.^{11,13,14,19-23)} Morphine 정주를 이용한 술후 자가통증조절에서 ketamine의 병용효과는 논란의 여지가 있는데 Javery 등은²¹⁾ morphine 단독 사용보다 제통효과의 질을 높이고 부작용을 감소시켰다고 보고한 반면 Edwards 등은²²⁾ 제통효과에 영향을 주지 않았고 오히려 부작용의 빈도를 높여 통증관리에 부적절하다고 보고하였다. 본 연구에서는 경막외강으로 ketamine을 술전에 투여한 군보다 복막을 달 때에 투여한 군에서 더 나은 제통효과를 나타냈으며 추가진통제 요구량도 적었다. 이와같은 결과는 Choe 등의²³⁾ 연구와 상반된 결과로서 이들은 이중맹검법으로 morphine 2 mg과 ketamine 60 mg을 술전에 경막외강으로 투여하여 술후에 투여한 군보다 더 나은 제통효과가 있음을 보고하였다. 또 이의 기전으로 opioid가 척수후각의 침해성 신경원의 C-섬유 자극에 대한 초기반응을 억제시키고 NMDA 수용체 억제제는 반복되는 자극에 의한

반응의 증폭에 작용하므로 침해자극 전에 함께 투여하여 감작을 억제시킴으로써 상승효과가 있다고 주장하였다. 이와같은 상반된 결과의 가장 큰 차이점은 마취방법의 차이에서 비롯된 것으로 사료된다. 본 연구에서 환자들은 2% lidocain을 사용하여 경막외마취하에 수술을 받았다. 즉, 환자들은 수술에 의한 조직손상 전에 투여된 morphine과 국소마취제에 의해 침해성 자극의 경로 완전차단이 이미 이루어졌기 때문에 작용시간이 짧은 경막외 ketamine에 의한 중추감작 억제작용이 의미있게 나타나지 못하였다고 생각된다. 따라서 수술이 끝날 즈음 국소마취제의 작용이 소실되기 시작하고, 조직손상후 염증반응에 의한 침해성 자극으로 생성되는 중추감작을 억제하는 방법이 술후 제통효과를 높이지 않았나 생각된다. 또한 Choe 등의²³⁾ 연구는 상복부 담낭수술을 대상으로 이중맹검법으로 조사하였고 본 연구는 제왕절개술을 대상으로 하였으며 단일맹검법에 의하여 제통작용이 평가되었는데, 이와같이 수술종류에 따른 통증의 정도와 제통작용 평가 방법도 상반된 결과가 나오는데 영향을 주었을 것이다. 본 연구에서 ketamine을 술전에 투여한 군이 생리식염수를 투여한 대조군과 제통작용에 차이를 보이지 않은 것은 ketamine의 큰 지질용해도에 의한 짧은 작용시간과 관계가 있다고 생각된다.²⁴⁾ 또 NMDA 수용체에 약물이 결합하는 과정은 비교적 천천히 일어나는데,²⁵⁾ 이 때문에 경막외강으로의 약물 일회투여는 수용체에 충분히 노출되지 못하게 된다.²⁶⁾ 한편 Wong 등은²⁷⁾ 경막외강으로 ketamine 30 mg을 술전 및 술중에 추가로 투여하여 morphine 2 mg만 투여한 군보다 강한 제통효과를 얻었으며 ketamine 자체는 경막외강 내에서 제통작용이 없으나 morphine과 함께 투여하여 상승효과를 기대할 수 있다고 하였다. 따라서 작용시간이 짧은 ketamine을 어떤 용량과 방법으로 투여하여야 좋은 지는 많은 연구가 더 필요할 것이다. 그밖에 NMDA 수용체 억제제가 morphine과 국소마취제의 효과를 증가시킨다는 연구들은^{21,27-29)} NMDA 수용체 억제제가 opioid에 대하여는 tolerance 발생을 감소시키고³⁰⁾ 국소마취제에 대한 tachyphylaxis를 감소시킴을³¹⁾ 시사한 바 있다.

이전의 연구들에서 ketamine의 용량은 정주시 4-200 mg,^{19,21,23,32)} 경막외 투여시 4-60 mg까지^{10,11,14,23,27)} 매우 다양한데, 대부분 소량 사용시에 제통효과가 낮은

결과를 보인 것에 착안하여 본 연구에서는 30 mg을 사용하였다.

Edwards 등은²²⁾ ketamine을 10 mg/h 이상 정주할 때 진정작용의 부작용이 있다고 하였다. 그러나 Choe 등²³⁾ 및 Wong 등은²⁷⁾ 경막외강으로 60 mg을 투여하여 심각한 부작용 없이 만족한 결과를 얻었다. 본 연구에서는 진정작용이 나타나지는 않았으나 3군의 한 명이 술후 '바다가 보이고 파도소리가 들린다'고 호소하여 환각현상을 일시적으로 나타냈다. 이는 ketamine이 경막외강내 혈관으로 흡수되어 전신효과로 항정신작용을 나타낸 것으로 생각된다.^{14,33)} 또 2군과 3군에서 어지러움을 호소하여 대조군과 차이를 보였으나 치료를 요하지는 않았다. 구역 및 구토는 흥미롭게도 ketamine을 투여한 2, 3군에서 대조군보다 적게 나타났는데 정확한 기전은 알 수 없으나 아마도 ketamine의 euphoric effect가³⁴⁾ 구역 및 구토를 완화시키는데 영향을 준 것 같다. 소양증의 빈도는 3군에서 많았으나 실제로 치료가 필요한 경우는 각 군간에 차이가 없었다. 하지만 ketamine이 morphine에 의한 소양증의 빈도에 어떤 영향을 미치는지는 알 수 없었다. 따라서 ketamine의 용량에 대한 전신효과에 대하여는 혈중농도와 함께 추가연구가 필요할 것이다.

결론적으로 경막외마취에 의한 제왕절개술시 ketamine을 복막 봉합후 투여하는 것이 morphine과 함께 술전에 투여하는 것보다 항정신작용, 어지러움은 증가하는 반면 구역 및 구토의 부작용은 감소하였으며, 더 나은 제통효과를 나타냈다. 따라서 경막외마취 후 통증관리에서는 NMDA 수용체 억제제를 시간간격을 두고 투여하여 말초조직 손상후 염증반응에 의한 말초 및 중추감작을 감소시키는 것이 술후 통증관리에 더 효과적이라고 생각한다.

참 고 문 헌

1. Bromage PR, Camporesi E, Chestnut D: Epidural narcotics for post operative pain relief. *Anesth Analg* 1980; 59: 473-80.
2. Harrison DM, Sinatra R, Morgese L, Chung JH: Epidural narcotic and patient-controlled analgesia for post-caesarean section pain relief. *Anesthesiology* 1988; 68: 454-7.
3. Bromage PR, Camporesi E, Durant PA, Nielsen CH: Nonrespiratory effects of epidural morphine. *Anesth Analg* 1982; 60: 490-5.
4. Rawal N, Arner S, Gustafsson LL, Allvin R: Present state of extradural and intrathecal opioid analgesia in Sweden. *Br J Anaesth* 1987; 59: 791-9.
5. Woolf CJ, Thompson SWN: The induction and maintenance of central sensitization is dependent on the N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991; 44: 293-9.
6. Durrani Z, Winnie AP, Zsigmond EK, Burnett ML: Ketamine for intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg* 1989; 68: 328-32.
7. Finck AD, Ngai SH: Opiate receptor mediation of ketamine analgesia. *Anesthesiology* 1982; 56: 291-7.
8. White PF, Way WL, Trevor AJ: Ketamine its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; 56: 119-36.
9. Islas JF, Astorga J, Laredo M: Epidural ketamine for control of postoperative pain. *Anesth Analg* 1985; 64: 1161-2.
10. Naguib M, Adu-Gyamfi Y, Absood GH, Farag H, Gyasi HK: Epidural ketamine for postoperative analgesia. *Can Anaesth Soc J* 1986; 33: 16-21.
11. Kawana Y, Sato H, Shimada H, Fujita N, Ueda Y, Hayash A, Araki Y: Epidural ketamine for post-operative pain relief after gynecologic operations. *Anesth Analg* 1987; 66: 735-8.
12. Brock-Utne JG, Rubin J, Mankowitz E: Letters to the editor. *Anesth Analg* 1986; 65: 990.
13. 이현정, 박상현, 정창영, 임웅모: 수술후 통증관리에 대한 경막외 ketamine의 효과. *대한마취과학회지* 1998; 34: 376-82.
14. Ravat F, Dome R, Baechle JP, Beaulaton A, Lenoir B, Leroy P, Palmier B: Epidural ketamine or morphine for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1987; 66: 819-22.
15. 이윤우: 척수 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체와 통증차단. *대한마취과학회지* 1998; 34: 881-9.
16. Dickenson AH, Sullivan AF: Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurons following C-fiber stimulation. *Neuropharmacol* 1987; 26: 1235-8.
17. Ilkjaer S, Petersen KL, Brennum J, Wernberg M, Dahl JB: Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (ketamine) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br J Anaesth* 1996; 76: 829-34.
18. Ilkjaer S, Dirks J, Brennum J, Wernberg M, Dahl JB:

- Effect of N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (dextromethorphan) on primary and secondary hyperalgesia in man. *Br J Anaesth* 1997; 79: 600-5.
19. Roytblat L, Korotkoruchko A, Katz J, Glazer M, Greemberg L, Fisher A: Postoperative pain: the effect of low-dose ketamine in addition to general anesthesia. *Anesth Analg* 1993; 77: 1161-5.
 20. Ilkjaer S, Nikolajsen L, Hansen TM, Wernberg M, Brennum J, Dahl JB: Effect of i.v. ketamine in combination with epidural bupivacaine or epidural morphine on postoperative pain and wound tenderness after renal surgery. *Br J Anaesth* 1998; 81: 707-12.
 21. Javery KB, Ussery TW, Steger HG, Colclough GW: Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1996; 43: 212-5.
 22. Edwards ND, Fletcher A, Cole JR, Peacock JE: Combined infusions of morphine and ketamine for postoperative pain in elderly patients. *Anaesthesia* 1993; 48: 124-7.
 23. Choe H, Choi YS, Kim YH, Ko SH, Choi HG, Han YJ, Song HS: Epidural morphine plus ketamine for upper abdominal surgery: improved analgesia from preincisional versus postincisional administration. *Anesth Analg* 1997; 84: 560-3.
 24. Pedraz JL, Calvo MB, Gascon AR, Hernandez R, Muriel C, Torres LM, Dominguez-Gil A: Pharmacokinetics and distribution of ketamine after extradural administration to dogs. *Br J Anaesth* 1991; 67: 310-6.
 25. Banhaus DW, McNamara JO: N-methyl-D-aspartate receptor regulation of uncompetitive antagonist binding in rat brain membrane: kinetics analysis. *Molecul Pharmacol* 1988; 34: 7744.
 26. Weir PS, Fee JPH: Double-blind comparison of extradural block with three bupivacain-ketamine mixtures in knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 1998; 80: 299-301.
 27. Wong CS, Liaw WJ, Tung CS, Su YF, Ho ST: Ketamine potentiates analgesic effect of morphine in postoperative epidural pain control. *Reg Anesth* 1996; 21: 534-41.
 28. Yamamoto T, Yaksh T: Studies on the spinal interaction of morphine and the NMDA antagonist MK-801 on the hyperesthesia observed in a rat model sciatic mononeuropathy. *Neuroscience Letters* 1992; 135: 67-70.
 29. Yanli Y: The effect of extradural ketamine on onset time and sensory block in extradural anaesthesia with bupivacaine. *Anaesthesia* 1996; 51: 84-6.
 30. Manning BH, Mao J, Frenk H, Price DD, Mayer DJ: Continuous co-administration of dextromethorphan or MK-801 with morphine: attenuation of morphine dependence and naloxon-reversible attenuation of morphine tolerance. *Pain* 1996; 67: 79-88.
 31. Lee KC, Wilder RT, Smith RL, Berde CB: Thermal hyperalgesia accelerates and MK-801 prevents the development of tachyphylaxis to rat sciatic nerve blockade. *Anesthesiology* 1994; 81: 1284-93.
 32. Fu ES, Miguel R, Scharf JE: Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997; 84: 1086-90.
 33. Kristensen JD, Hartvig P, Karlsten R, Gordh T, Halldin M: CSF and plasma pharmacokinetics of the NMDA receptor antagonist CPP after intrathecal, extradural and i.v. administration in anaesthetized pigs. *Br J Anaesth* 1995; 74: 193-200.
 34. Sadove MS, Shulman M, Hatano S, Fevold N: Analgesic effects of ketamine administered in subdissociative doses. *Anesth Analg* 1971; 50: 452-7.